

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
印	研究の包括的指導、監督
印	
印	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野 歯科放射線学	身分 大学院生	氏名 岡田 俊輔
<p>論 文 題 名 頭頸部癌マウスモデルを用いた分子イメージングによる 抗癌剤セツキシマブ感受性の評価</p>		
<p>論文内容の要旨（2000字程度）</p> <p>【緒言】 悪性腫瘍の診断において画像検査は必須であり、コンピュータ断層撮影法（Computed Tomography: CT）や核磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging: MRI）といった形態的画像検査により観察されてきた。近年では、腫瘍の増殖や転移に関与する生体内分子も観察が可能となり、ポジトロン断層法（Positron Emission Tomography: PET）に代表される機能的画像検査も臨床応用されている。これらの生体内分子を画像化する手法は分子イメージングと呼ばれている。</p> <p>PET は、観察対象である生体内分子に対する抗体などを放射性核種で標識したプローブを投与し、核種から放出されるガンマ線を生体外で検出することで、プローブの動態を観察する。代表的な PET プローブとして、ブドウ糖に似た構造体であるフルオロデオキシグルコース（FDG）があり、腫瘍への取り込みを指標として腫瘍の存在を明らかにするが、悪性腫瘍の増殖能や転移能、抗癌剤感受性は予測できない。そこで、腫瘍の増殖や転移に関与する生体内分子を標的としたプローブを作製し PET に用いることで、画像上で腫瘍の増殖能や転移能を予測できないかとの着想を得た。</p> <p>頭頸部癌において、増殖能や転移能に関わる因子の一つとして、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR）が知られており、頭頸部癌の 70-100%に過剰発現するとの報告がある。われわれは、増殖能や転移能を予測する PET プローブの標的として EGFR を選択し、プローブの作製には、抗 EGFR モノクローナル抗体セツキシマブ（商品名アービタックス、メルクセローノ）を利用することとした。セツキシマブは、頭頸部癌に用いられる唯一の分子標的抗癌剤である。プローブは、放射性核種で標識するが、半減期が 78.4 時間のジルコニウム 89 (^{89}Zr) を選択し、モノクローナル抗体の血中濃度半減期（2～4 日）に一致させた。今回われわれは、EGFR を標的とした PET 撮像の可能性と、その正当性を検討することを目的とした。</p> <p>【材料ならびに方法】</p> <p>1. 実験動物モデル作製 BALB/cAJcl-<i>nu/nu</i> マウスに、卵巣癌細胞株（SKOV3 細胞）、喉頭癌細胞株（Hep2 細胞）、唾液腺癌細胞株（HSG 細胞）、舌癌細胞株（SAS 細胞）を背部皮下にそれぞれ担癌させた。</p> <p>2. PET プローブの作製 岡山大学自然生命科学研究支援センター光・放射線情報解析部門鹿田施設にて ^{89}Zr を製造、精製し、セツキシマブを標識し、セツキシマブプローブを作製した。</p> <p>3. PET 撮像および画像解析 担癌マウスの尾静脈よりセツキシマブプローブを投与し、経時的に PET および CT を撮像した（0～144 時間）。撮像したデータは、解析ソフトにより、腫瘍のプローブ取り込み量を %ID/g</p>		

4.ガンマカウンターを用いた%ID/g tissue値の計測

PET 撮像後にマウスを屠殺し、腫瘍ならびに臓器を摘出、ガンマカウンターにて実際のガンマ線量を計測した。

5.EGFR 発現の免疫組織学的検討

Hep2、HSG、SAS 担癌マウスから腫瘍を摘出し、免疫組織化学染色により EGFR 陽性細胞の組織学的検討を行った。

【結果】

1. PET 撮像

Hep2 株、HSG 株、SAS 株の腫瘍部位での取り込みは、腫瘍特異的であり、経時的に増加していた。EGFR 高発現の SKOV3 でも同様の結果を得た。

これにより、セツキシマブプローブは腫瘍への特異性が高く、長時間に渡る安定した結合力を有することが示された。

2.ガンマカウンター

腫瘍組織ならびに肝臓でセツキシマブプローブの高い取り込みを認めたが、PET で高い取り込みを認めた SAS において低値であった。

3.免疫組織学

EGFR 陽性率は、Hep2 と SAS に比して HSG でやや低いものの、いずれも高値を示し、PET の結果と同様であった。

【考察】

今回、抗 EGFR モノクローナル抗体セツキシマブをプローブに利用し、PET 撮像することが可能であった。また、 ^{89}Zr によるプローブ標識は、腫瘍特異的な長時間にわたる安定した取り込みを可能とした。

PET の結果をガンマカウンターの結果と比較したところ、Hep2、HSG では PET の結果を支持するものであったが、SAS においては結果に相違を認めた。PET では、プローブの取り込み量が高値であり EGFR 発現の高さを示唆したが、ガンマカウンターでは低値であった。

免疫組織化学染色において、SAS の EGFR 発現は Hep2 と同程度に高値であり、PET の結果に一致した。HSG は PET やガンマカウンターと同様にやや低値であった。

今回 SAS において、ガンマカウンターでのプローブ取り込みのみが低く出た原因として、SAS 腫瘍内部のネクロシスが考えられる。ネクロシスの部位においては PET プローブが取り込まれず、ガンマカウンターの結果は重量比であるため実際の取り込み量より低い値が出たと思われる。

【結語】

本研究により抗癌剤であるセツキシマブを ^{89}Zr で標識し、PET プローブとして用いることが可能であった。また、頭頸部癌における EGFR の過剰発現を可視化し、画像上で評価することが可能であった。